

タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングについて -2012年度の結果と申込書の様式変更-

太田 優 吉永美和 手塚美智子 斎藤翔太 花井潤師
宮田 淳 長尾雅悦*¹ 田中藤樹*¹ 小杉山清隆*²

要 旨

タンデム質量分析計を用いた新生児マス・スクリーニングは、2005年4月に研究事業として開始され、2010年8月からは札幌市の母子保健事業として継続して実施している。2012年4月から2013年3月までの検査の結果、9例が要精密検査となり、良性高フェニルアラニン血症、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症、プロピオン酸血症、グルタル酸尿症2型がそれぞれ1例ずつ診断された。また、研究事業として開始して以来、新たに追加された対象疾患の受検希望率は99%前後と高い値で推移していたが、より多くの児に受検してもらうことを目的として申込書の様式を変更した。

1. 緒 言

新生児マス・スクリーニングとは、1970年代後半に開始された事業で、先天性の疾患を持つ児を生後早期に発見し、心身の障がいの発生防止を目的としている。全国的に、内分泌疾患 2 疾患（先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎皮質過形成症）、アミノ酸代謝異常症 3 疾患（フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症）、糖質代謝異常症のガラクトース血症の 6 疾患を対象に実施されていたが、札幌市では、2005年4月から、事業の効果を高めることを目的として、タンデム質量分析計を用いた新生児マス・スクリーニング（以下；タンデムマス・スクリーニング）を研究事業として導入した¹⁾。研究成果が良好であったことから、2010年8月からは、従来からの対象疾患であるアミノ酸代謝異常症 3 疾患と新たに追加した 20 疾患（以下；追加対象疾患）の、合計 23 疾患に関するタンデムマス・スクリーニングを本市の母子保健事業として位置づ

けし、継続して実施している²⁾。

ここでは2012年4月から2013年3月までのタンデムマス・スクリーニングの検査成績と、申込書の様式変更について報告する。

2. 方法及び対象

検査方法は既報³⁾に従った。対象疾患は、アミノ酸代謝異常症6疾患、有機酸代謝異常症9疾患、脂肪酸代謝異常症8疾患の合計23疾患である。

新生児マス・スクリーニングの対象は、市内の医療機関で出生した生後4～6日目の新生児とし、追加対象疾患検査については、新生児マス・スクリーニング申込書（以下；申込書）において検査の希望が確認できた者とした⁴⁾。

3. 結 果

3-1 受検者数

2012年4月1日から2013年3月31日までの1年間における新生児マス・スクリーニングの受検者数は

*1 独立行政法人国立病院機構北海道医療センター 小児科

*2 手稲溪仁会病院 小児科

16,151人で、そのうち99.2%にあたる16,028人が追加対象疾患検査を希望した。検査を希望しない場合は、従来からの対象疾患であるアミノ酸代謝異常症3疾患について検査を実施した。また、検査済み検体の10年間保存と研究等への二次利用の承諾率は95.8%であった（表1）。

3-2 検査結果

タンデムマス・スクリーニングにおける検査結果を表2にまとめた。

アミノ酸代謝異常症における初回陽性例は16例で、

表1 2012年度 タンデムマス・スクリーニング 受検者数及び検体の二次利用承諾数

年度	新生児マス・スクリーニング 受検者数	追加対象疾患検査 受検者数（率）	検体二次利用承諾数（率）
2012	16,151	16,028（99.2%）	15,465（95.8%）

表2 タンデムマス・スクリーニング 検査結果内訳（2012年度）

	指標物質	疑い疾患名	初回陽性例	初回正常後 要再採血数	要精密検査数 （初回要精査数）
アミノ酸 代謝異常症	Phe	フェニルケトン尿症	7	0	1
	Met	ホモシチン尿症	1	0	0
	Cit	シトルリン血症	8	3	4
		シリン欠損症			
	小計		16	3	5
有機酸 代謝異常症	C3 / C2	プロピオン酸血症	5	0	1(1)
		メチルマロン酸血症			
	C5	イソ吉草酸血症	1	1	0
	C5DC	グルタル酸尿症1型	2	0	0
	C5:1	βケトチオラーゼ欠損症	1	1	0
	小計		9	2	1(1)
脂肪酸 代謝異常症	C0	カルニチントランスポート異常症	2	0	0
	C8	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	1	0	1(1)
	C8 かつ C10	グルタル酸尿症2型	6	0	2(2)
	C14:1 かつ C14:1/C2	極長鎖アシル CoA	5	0	0
脱水素酵素欠損症					
	小計		14	0	3(3)
合計			39**	5**	9(4)

* 抗生剤使用による偽陽性例 ** 同時に複数項目で陽性となった例については原則として一つの項目で計上した。ただし、PheとMetについて同時に陽性となった例についてはそれぞれに計上した。

Phe; phenylalanine Met; methionine Cit; citrulline C0; free carnitine C2; acetylcarnitine C3; propionylcarnitine C5; isovalerylcarnitine C5DC; glutarylcarnitine C5:1; tiglylcarnitine C8; octanoylcarnitine C10; decanoylcarnitine C14:1; tetradecenoylcarnitine

3-3 要精密検査例の詳細とその後

要精密検査9例の内訳を表3にまとめた。

症例①は、初回検査時にC3/C2高値であり、児の情報から同胞がプロピオン酸血症であることが判明したケースであった。そこで、初回判定を要精密検査とし、遺伝子検査を実施した結果、同胞と同じ遺伝子変異、Y435Cのホモ接合体であることが確認され、確定診断となった。治療はエルカルチンの投与が主で、現在まで無症状であり、発達は正常である。

症例②は、生後すぐに低血糖、けいれん等が認められ、代謝異常症が疑われたことから、新生児マ

ス・スクリーニングにおける通常の採血時期よりも早い、生後3日目での検体を用いた新生児マス・スクリーニング及び尿中有機酸分析⁵⁾を実施するよう、コンサルタント医より助言のあったケースであった。追加対象疾患検査の結果、アシルカルニチンのC4からC16にかけて著明高値が確認され、尿中有機酸分析の結果からはジカルボン酸類及びグルタル酸の上昇が認められた。これらの結果及びビタミンB₂の大量療法が有効であったことから、ビタミンB₂反応性グルタル酸尿症2型が疑われたが、現時点では確定診断には至っていない。

表3 2012年度の要精密検査例の詳細について

症例	出生時体重	疑い疾患名	初回検査検査値 (採血日齢；体重)	再採血検査検査値 (採血日齢；体重)	精密検査結果
①	3,038g	プロピオン酸血症	C3/C2； 0.30 (4d； 2,972g)		プロピオン酸血症 (p.Y435C/p.Y435C)
②	2,768g	グルタル酸尿症 2型	C8； 1.51 μ M C10； 3.64 μ M (3d； 2,540g)		グルタル酸尿症 2型 (病型未決定)
③	2,654g	シリン欠損症 シリン血症	Cit； 45.6 μ M (5d； 2,702g)	②Cit； 51.9 μ M (15d； 3,006g) ③Cit； 47.4 μ M (28d； 3,200g)	軽症型シリン血症
④	3,512g	中鎖アシル CoA 脱 水素酵素欠損症	C8； 2.40 μ M (5d； 3,504g)		中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損 (p.R53C/c.449-452delCTGA)
⑤	3,926g	フェニルケトン尿症	Phe； 145.2 μ M (4d； 3,930g)	②Phe； 130.5 μ M (10d； 4,156g)	良性高フェニルアラニン血症
⑥	2,878g	グルタル酸尿症 2型	C8； 0.76 μ M C10； 1.67 μ M (4d； 2,572g)		異常なし (妊娠中の母体栄養不足)
⑦	2,106g	シリン欠損症 シリン血症	Cit； 22.0 μ M (5d； 1,934g)	②Cit； 46.0 μ M (20d； 2,314g) ③Cit； 41.6 μ M (27d； 2,662g) ④Cit； 51.7 μ M (42d； 3,418g)	一過性高値
⑧	2,116g	シリン欠損症 シリン血症	Cit； 44.9 μ M (5d； 1,998g)	②Cit； 61.2 μ M (19d； 2,434g) ③Cit； 69.2 μ M (27d； 2,848g)	軽症型シリン血症
⑨	2,140g	シリン欠損症 シリン血症	Gal 7.3 mg/dL Gal-1-P 8.9 mg/dL (5d； 2,066g)	②Cit； 40.7 μ M (18d； 2,376g) ③Cit； 76.0 μ M Met； 61.9 μ M Gal 28.2 mg/dL (144d； 6,245g)	門脈一循環シャント

カットオフ値：Phe； 120 μ M Met； 50 μ M Cit； 40 μ M C5DC； 0.2 μ M C5:1； 0.1 μ M C8； 0.3 μ M C10； 0.5 μ M C3/C2； 0.25 Gal； 6mg/dL

症例③、⑦、⑧はCitの軽度高値が持続していたため、要精密検査と判定したケースである。その後現在まで定期的にフォローされているが、症例③、⑧は無症状のままCitの軽度高値が持続しており、軽症型シトルリン血症と診断された。症例⑦はCitが正常域まで低下してきたため、一過性高値と診断された。

症例④は初回検体にてC8の明らかな高値（カットオフ値の8倍程度）が確認され即要精密検査とした。遺伝子検査の結果、R53C(157C>T)/449-452 del CTGA compound heteroの変異が確認されたことから中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症と診断された。現在まで代謝発作を起こすことなく、良好に経過している。

症例⑤は初回検査及び生後10日での再採血検査時にPheの軽度高値が持続していたことにより、フェニルケトン尿症を疑い要精密検査とした。フォロー検査を継続したが、Pheが治療域まで上昇することはなく、良性高フェニルアラニン血症と診断された。

症例⑥は初回検査時にC8～C14アシルカルニチンにかけて著明高値となっており、グルタル酸尿症2型を疑ったケースであった。即要精密検査判定とし、児の状況を産院に確認したところ、元気に退院されたとのことであったが、翌日早い時間に受診された。母が妊娠中につわりがひどかったとのことで、極端な栄養不足に陥っていたことが推測され、その影響で児も飢餓状態となり異化が亢進した結果、異常なアシルカルニチンプロファイルになったものと推測された。代謝異常症の可能性は否定的であったものの、定期的にフォロー検査を受けており、現在まで良好に経過している。

症例⑨は初回検査時にGal高値により再採血検査判定となり、再検査時にはGal値は正常化していたものの、Citの軽度高値が確認され、その後の3回目検査時にはCitの他、Met、Galも高値となっていたことから要精密検査となった。精密検査の結果、門脈-体循環シャントが見つかり、その影響で肝臓で

代謝を受ける複数の物質が高値となっていたことが推測された。

4. 申込書の様式変更

札幌市では、タンデムマス・スクリーニングを導入した2005年4月より、新生児マス・スクリーニングの申込時に、追加対象疾患検査の受検について保護者の選択を可能として実施してきた（図1）⁶⁾。これは、追加対象疾患の中には、特に重症な場合十分な治療効果の得られないものや、軽症な場合には検査で発見できないものがあること、また、札幌市の対象疾患は厚生労働省の通知（2011年3月31日付け、16疾患を対象として定めている）より多いことから、追加対象疾患検査の受検について、保護者の意思を尊重できるようにするためである。

2005～2010年7月まで（第1期）は、研究事業として追加対象疾患検査を実施しており、検査希望率は98.6%～99.1%であった。2010年8月にタンデムマス・スクリーニングを母子保健事業と位置付けた際に申込書の改訂を行った²⁾が（第2期）、第1期よりも検査希望率が減少傾向となったことから（検査希望率98.7%）、視認性の低下や回答の分かりづらさが原因と考えられた。そこで、2012年4月に再度改訂を行ったところ（第3期）、検査希望率が99.2%となった。

一方、先の厚生労働省の通知以降、新生児マス・スクリーニングにタンデム質量分析計を導入する自治体が増えたが、ほとんどの自治体で対象疾患による検査希望を確認していないのが現状である。また、記入ミスによる受検漏れから新生児が受ける不利益も懸念されることから、2013年度からは申込書の追加対象疾患検査の受検希望欄を削除した。しかし、先に述べたように、追加対象疾患検査には従来の検査項目とは異なる特徴があることも勘案し、札幌市では、追加対象疾患検査を受けたくない場合は、保護者から個別に連絡してもらう方法に変更した（第4期）。

札幌市では、2005年度からのタンデムマス・スクリーニングの研究的施行の結果を踏まえ、対象疾患として厚生労働省通知の16疾患よりも多い23疾患を対象として実施しているが、追加対象疾患の中には、特に重症な場合には十分な治療効果の得られないものや、軽症な場合には発見できないものがあることから、検査希望について申込書で確認する方式を採ってきた。しかし、2013年4月からは、より多くの児に受検してもらうことを目的として、追加対象疾患検査を希望しない場合には保護者が当所に連絡をし、「新生児マス・スクリーニング検査対象疾患除外申請書」を提出するという方式に変更した。2013年9月現在において、追加対象疾患検査を希望しなかったケースはない。

今後は、パンフレットやホームページの見直しなども含め、タンデムマス・スクリーニングについて、積極的な情報発信に努めていきたい。

6. 文 献

- 1) 野町祥介, 本間かおり, 花井潤師 他: 札幌市におけるタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのための体制整備. 日本マス・スクリーニング学会誌, 16(1), 65-72, 2006.
- 2) 野町祥介, 吉永美和, 雨瀧由佳 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの事業化. 札幌市衛生研究所年報, 38, 31-36, 2011.
- 3) 野町祥介, 阿部敦子, 太田優 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの試験研究2005年度実施成績. 札幌市衛生研究所年報, 33, 42-48, 2006.
- 4) 野町祥介, 阿部敦子, 坂上絵理奈 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのシステム構築 (1)体制整備. 札幌市衛生研究所年報, 32, 54-61, 2005.
- 5) 田上泰子, 花井潤師, 野町祥介 他: ハイリスク・スクリーニングにおいてGC/MSとタンデム質量分析計の有用性を示した2診断例. 札幌市

衛生研究所年報, 33, 29-37, 2006.

- 6) 吉永美和, 太田優, 手塚美智子 他: 札幌市のタンデムマス・スクリーニング- 開始後 8年間の検査結果と札幌市の特徴-. 特殊ミルク第49号投稿中